



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Paniculite Lobular Granulomatosa como manifestação inaugural de neoplasia mucínosa papilar intraductal – Associação rara

Aldara Filipa Peixoto Faria, nº14176

Julho de 2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Paniculite Lobular Granulomatosa como manifestação inaugural de neoplasia mucínosa papilar intraductal – Associação rara

Aldara Filipa Peixoto Faria, nº14176

Orientadora: Dra. Ana Júlia Silva e Sousa de Oliveira
Pedro Ezaguy Manaças

Julho de 2017

Resumo

A paniculite pancreática é de natureza lobular sem vasculite e ocorre em 2 a 3% dos casos de patologia pancreática, sobretudo de natureza neoplásica e inflamatória. Caracteriza-se pelo aparecimento de nódulos subcutâneos, eritematosos com ulceração espontânea, localizados mais frequentemente nos membros inferiores, mas com possível expansão a outros territórios. O aparecimento das lesões pode ser prévio, simultâneo ou posterior ao quadro clínico da patologia pancreática subjacente. O diagnóstico é sugerido pela presença de doença pancreática e achados histopatológicos típicos.

Descreve-se o caso de uma doente de 64 anos com dermatose dos membros superiores e inferiores e regiões abdominal e dorsal com três meses de evolução, posteriormente acompanhada de perda de peso e anorexia. Em avaliação imagiológica foi identificada lesão pancreática sugestiva de neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI). A histologia das lesões cutâneas revelou paniculite lobular granulomatosa sem vasculite. Foi submetida a pancreatectomia corpo-caudal e a peça operatória confirmou o diagnóstico acima referido. Na sequência da cirurgia observou-se regressão espontânea das lesões cutâneas.

A propósito do caso discute-se a paniculite pancreática, nomeadamente a sua dimensão paraneoplásica e a sua associação muito rara com a NMPI, da qual estão apenas publicados quatro casos na literatura.

Palavras-chave: paniculite pancreática; paniculite lobular granulomatosa sem vasculite; neoplasia mucinosa papilar intraductal.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não a opinião da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Abstract

Pancreatic panniculitis is a lobular panniculitis without vasculitis and occurs in 2 to 3% of cases of pancreatic diseases, mainly of neoplastic and inflammatory nature. It is characterized by the appearance of subcutaneous nodules, erythematous with spontaneous ulceration, located more frequently in the lower limbs, but with possible expansion to other territories. The appearance of the lesions may be prior, simultaneous or subsequent to the clinical picture of the underlying pancreatic pathology. The diagnosis is suggested by the presence of pancreatic disease and typical histopathological findings.

The case report describes a 64-year-old female patient who presented a dermatosis in the upper and lower limbs and abdominal and dorsal regions with three months of evolution, followed by weight loss and anorexia. Pancreatic lesions suggestive of intraductal papillary mucinous neoplasia (NMPI) were identified in imaging evaluation. The histology of cutaneous lesions revealed granulomatous lobular panniculitis without vasculitis. She was submitted to a body-caudal pancreatectomy and the histopathological findings were compatible with the neoplasia. Following the surgery spontaneous regression of the cutaneous lesions was observed.

Regarding the case, we discuss pancreatic panniculitis, its paraneoplastic dimension and its very rare association with the NMPI, and the only four cases published in the literature.

Keywords: Pancreatic panniculitis; Granulomatous Lobular Panniculitis without Vasculitis; Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm.

The final document expresses the opinion of the author and not the opinion of the Faculty of Medicine of Lisbon.

Índice

Introdução.....	6
Caso clínico	6
Discussão.....	9
Bibliografia.....	13

Introdução

O termo paniculite compreende um grupo heterogêneo e incomum de doenças inflamatórias do tecido adiposo subcutâneo¹. Podem estar associadas a diversas patologias¹ e, muitas vezes, partilham características comuns². De acordo com a sua histologia são divididas em septais e lobulares, associadas ou não a vasculite³. As paniculites lobulares com vasculite compreendem sobretudo duas entidades: o eritema induratum de Bazin e o eritema nodoso lepromatoso. As paniculites lobulares sem vasculite podem ter diversas causas tais como o lúpus eritematoso profundo, a paniculite esclerosante, a calcifilaxia, o déficit de alfa1-antitripsina, o frio, o trauma, a sarcoidose subcutânea, a lipodistrofia, a radiação e a corticoterapia endovenosa. Descrevem-se ainda neste grupo a paniculite factícia, a paniculite infecciosa, a paniculite lipomembranosa, a necrose do tecido adiposo subcutâneo neonatal, o linfoma subcutâneo com apresentação paniculite-like e a paniculite pancreática^{4,5}.

A paniculite pancreática é uma complicação de diversa patologia pancreática, sobretudo das pancreatites e das entidades neoplásicas. Nestas últimas está sobretudo descrita no carcinoma de células acinares, nos tumores neuroendócrinos, no adenocarcinoma e na neoplasia mucinosa

papilar intraductal (NMPI)⁶.

De seguida apresenta-se um caso de paniculite lobular granulomatosa sem vasculite sugestiva de manifestação inaugural, paraneoplásica, de NMPI, cuja regressão ocorreu após resolução do quadro pancreático.

Caso clínico

M.E.S.F.B.A., 64 anos, sexo feminino, caucasiana, foi internada após três meses de evolução de dermatose localizada aos membros superiores e inferiores e regiões abdominal e dorsal constituída por nódulos, eritematosos, ulcerados, não pruriginosos, dispersos pelas regiões supra-referidas. Referiu posteriormente perda ponderal que não quantificou, anorexia e náuseas.

Tinha antecedentes de artrite reumatoide desde há quinze anos, clinicamente medicada e controlada com metotrexato 25mg/semana e prednisolona 7,5mg/dia e negava hábitos etílicos.

À admissão estava consciente, colaborante e orientada no espaço, no tempo e em relação a si mesma. A pressão arterial era de 145/65mmHg e o pulso radial de 122 batimentos por minuto. Estava apirética, com mucosas coradas e hidratadas, não se observando icterícia ou cianose. Observaram-se múltiplos nódulos subcutâneos e placas numulares, eritematosas, de bordos elevados e

regulares e porção central ulcerada com fundo eritematoso, com 1 a 2cm de maior diâmetro, dispersos pelos membros superiores e inferiores e regiões abdominal e dorsal (Figura 1).



Fig. 1. Nódulo subcutâneo da região abdominal.

Não tinha alterações relevantes na observação da cabeça e pescoço, não se palpavam adenomegalias nas cadeias ganglionares superficiais e a auscultação cardiopulmonar era normal. O abdômen era mole, depressível e indolor, sem massas, organomegalias ou sinais de ascite. A observação dos membros, com exceção das lesões cutâneas, não tinha alterações e o exame neurológico era normal.

À avaliação analítica tinha: Hb 12,1g/dL; Htc 37,8%; VGM 93,9fL; HGM 30,1pg; eritrócitos $4,02 \times 10^{12}/L$; leucócitos $3670 \times 10^6/L$, neutrófilos $2830 \times 10^6/L$, eosinófilos $230 \times 10^6/L$, basófilos $10 \times 10^6/L$, linfócitos $580 \times 10^6/L$, monócitos $20 \times 10^6/L$; plaquetas $138000 \times 10^6/L$; tempo de protrombina de 12seg, aPTT de 26,8seg; INR de 1,03; creatinina 0,6mg/dL, ureia 21mg/dL, TFG estimada 96,6mL/min/1,73;

sódio 138mmol/L, potássio 3,9mmol/L; proteína C reativa 3,80mg/dL; VS 9mm; AST de 26U/L, ALT de 25U/L, GGT de 36U/L; fosfatase alcalina de 38U/L; bilirrubina total de 0,40mg/dL; LDH de 304U/L. Não foram doseadas a amilase, a lipase e a tripsina. Urina II com pH de 6, leucócitos 25/uL e nitritos, proteínas, eritrócitos, corpos cetônicos e bilirrubina negativos.

No eletrocardiograma convencional observou-se ritmo sinusal, com frequência cardíaca de 104 ciclos por minuto, sem alterações sugestivas de isquemia aguda. A radiografia de tórax não revelou alterações. A pesquisa de fator reumatoide, anticorpos anti-citrulina, anti-citoplasma do neutrófilo, anti-nucleares e citoplasmático foi negativa. A TC tóraco-abdômino-pélvica (Figs. 2 e 3) revelou alterações quísticas do corpo e cauda do pâncreas, multiseptadas, com os septos a captarem o contraste injetado. No interior dos quistos visualizavam-se imagens sólidas, de limites mal definidos, também com captação de contraste. O canal de Wirsung encontrava-se ligeiramente dilatado (3,8mm) e o eixo esplenoportal permeável, mas com possível invasão da extremidade proximal, justa-osteal da artéria esplénica, pelas lesões quísticas.

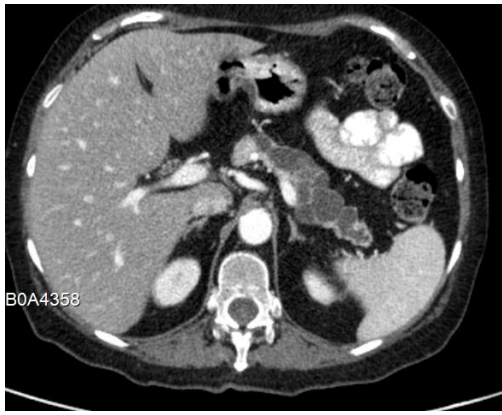


Figura 2. TC: lesões quísticas no corpo e cauda do pâncreas, multiseptadas.



Figura 3. TC: lesões quísticas no corpo e cauda do pâncreas, com imagens sólidas, de limites mal definidos e captação de contraste.

A colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) mostrou lesão multiloculada no corpo e cauda do pâncreas, do tipo quístico, com uma extensão de 8cm em comunicação com o canal de Wirsung ectasiado. No interior da lesão eram visíveis componentes sólidos com sinais de restrição à difusão (Fig. 4). Estas lesões foram interpretadas como sugestivas de neoplasia mucinosa papilar intraductal.

Foram doseados os marcadores CEA e CA

19.9., com valores de 4,8ng/mL e 16,4U/mL, respetivamente, e que estavam dentro da normalidade.



Figura 4. CPRM: lesão quística do corpo e cauda do pâncreas, multiloculada.

A histopatologia das lesões cutâneas revelou paniculite lobular granulomatosa com células T CD4+ na derme suprajacente, negativas para PAS, anti-Leishmania, CD79a e CD8, com necrose lobular e da fascia adjacente. Não se observaram alterações vasculares ou calcificações. A pesquisa de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* e fungos por PCR foi negativa.

Ao longo do internamento verificou-se recuperação dos parâmetros analíticos, nomeadamente da bicitopénia.

Sendo a lesão pancreática compatível com NMPI do tipo misto, a doente foi submetida a pancreatectomia corpo-caudal. A histologia da peça de pancreatectomia revelou NMPI do tipo gástrico-foveolar, com displasia de grau baixo e intermédio. Uma semana após a cirurgia, iniciou mal-estar geral e dor abdominal pelo que foi

realizada TC abdominal que revelou hiperdensidade espontânea do trajeto da veia esplénica logo após a sua origem, sugerindo trombose, interrupção da artéria esplénica logo após a sua origem não se encontrando permeável, opacificação heterogénea do parênquima esplénico com hipoperfusão/isquémia e líquido livre na cavidade peritoneal. Foi realizada paracentese abdominal exploradora que isolou a presença de *Staphylococcus aureus*. Medicada com flucloxacilina por via endovenosa, verificou-se total resolução do quadro clínico. As hemoculturas eram negativas.

Na sequência da pancreatectomia e, após resolução do quadro abdominal agudo anterior, observou-se melhoria progressiva do estado geral, bem como regressão total das lesões cutâneas, tendo-se admitido o diagnóstico de paniculite lobular granulomatosa como manifestação inaugural, paraneoplásica, de NMPI.

Discussão

A paniculite pancreática, descrita pela primeira vez em 1883 por Chiari^{1,7}, é uma complicação que ocorre em 2 a 3% dos doentes com patologia pancreática^{7,8,9}. Dos 131 casos de paniculite pancreática relatados na literatura entre 1994 e 2014, 49,6% estavam associados a pancreatites agudas ou crónicas, 45,8% a neoplasias e

4,6% a rejeição de transplante pancreático e a fistulas pancreaticovasculares. Da percentagem neoplásica, 19,8% correspondiam a carcinoma pancreático de células acinares, 4,6% a tumores neuroendócrinos do pâncreas, 3,8% a adenocarcinoma pancreático e 3,1% a NMPI. Em 9,9% não se identificou a natureza histopatológica do tumor pancreático. Em 4,6% foram identificadas outras histopatologias tumorais pancreáticas bem como neoplasias malignas não primárias do pâncreas⁶.

A fisiopatologia da paniculite pancreática permanece pouco clara¹⁰, mas a libertação de enzimas pancreáticas, nomeadamente amilase, lipase, tripsina, elastase e fosfolipase A para a corrente sanguínea ou linfática, parece ser um desencadeante provável^{1,8,11}. O facto de estarem documentados casos de paniculite pancreática com níveis séricos de enzimas pancreáticas normais ou baixos sugere, no entanto, um processo multifatorial⁹.

Pode ocorrer previamente, em simultâneo ou após as primeiras manifestações da doença pancreática e parece estar associada a um curso mais grave da mesma¹.

Carateriza-se pelo aparecimento de nódulos subcutâneos bem definidos¹², edematosos, eritematosos ou de coloração vermelho-acastanhada, por vezes dolorosos¹², com possível ulceração espontânea⁸ e drenagem

de líquido viscoso, acastanhado e estéril^{7,8,13} que resulta da liquefação dos adipócitos⁸. Localizam-se habitualmente nas extremidades distais dos membros inferiores, sobretudo à volta dos joelhos e tornozelos^{1,2,9,13}, podendo no entanto expandir-se para as ancas, coxas, membros superiores, abdómen, tórax e couro cabeludo^{1,7,8,12}, particularmente nas formas paraneoplásicas⁷. Estão, no entanto, descritas paniculites pancreáticas constituídas por um único nódulo subcutâneo¹². As formas associadas às pancreatites são moderadas, não ulceram e tendem à resolução com a regressão do episódio pancreático, deixando com frequência uma cicatriz atrófica hiperpigmentada. Pelo contrário, nos doentes com paniculite paraneoplásica, os nódulos são de maiores dimensões, sofrem fenómenos de exacerbação, ulceram e têm particular tendência a expandirem-se para além dos membros inferiores¹².

Paralelamente ao quadro de paniculite estão descritas a artrite^{7,12,14}, as lesões osteolíticas, o derrame pleural¹², a poliserosite^{7,13}, a necrose do tecido adiposo abdominal e a trombose mesentérica¹². A artrite pode afetar até 56% dos doentes com paniculite, sendo mono ou poliarticular. Envolve habitualmente as pequenas articulações das mãos e pés, embora possa também envolver as grandes articulações do

cotovelo, joelho e coxo-femorais. É habitualmente simétrica, podendo evoluir de modo intermitente, migratório ou persistente. O líquido sinovial é espesso e purulento, com poucas células brancas e sem microrganismos. Observam-se cristais lipídicos contendo níveis elevados de amilase, lipase, ácidos gordos livres e colesterol¹².

Pelo facto de se tratar de uma dermatose que afeta o tecido subcutâneo, a biópsia deverá ser profunda^{3,4}. Do ponto de vista histopatológico a paniculite pancreática define-se como sendo lobular sem vasculite⁸. Descreve-se, no entanto, uma evolução em três fases. Num tempo muito inicial, um padrão septal constituído por infiltrado linfoplasmocítico no interior dos septos em torno dos lóbulos do tecido adiposo subcutâneo. Numa fase subsequente um padrão lobular com necrose dos adipócitos originando os denominados adipócitos fantasma (*"ghost adipocytes"*)¹². Estes são adipócitos anucleados que resistiram à atividade enzimática e que contêm material granular basofílico citoplasmático que se desenvolve após a saponificação do tecido adiposo^{1,12}. Numa fase final organização do tecido celular subcutâneo, infiltrado granulomatoso, com subsequente fibrose e lipoatrofia¹².

Na maioria dos casos, a paniculite

pancreática evolui de modo paralelo à patologia pancreática de base, observando-se tendência à sua regressão após o tratamento e resolução da doença pancreática¹.

No caso que aqui descrevemos o diagnóstico de NMPI é indiscutível perante a avaliação histopatológica da peça operatória. O quadro clínico da paniculite, a sua histopatologia de natureza lobular granulomatosa sem vasculite e a sua regressão após a pancreatectomia corpo-caudal são elementos sugestivos do diagnóstico de paniculite pancreática. A evolução cronológica dos eventos clínicos permite-nos ainda afirmar que a paniculite tenha sido a manifestação clínica inaugural da NMPI. Na literatura identificamos apenas quatro casos desta associação entre NMPI e paniculite. A primeira, publicada por Joke-Afke van der Zee et al¹⁵ em 2004, descreve uma doente de 62 anos com nódulos localizados ao braço esquerdo e regiões pré-tibiais, subcutâneos, eritematosos, dolorosos à palpação, com regressão espontânea e recorrência a cada três a seis meses, sendo estas precedidas de dor epigástrica. A histologia das lesões revelou paniculite pancreática. Passados 18 meses de evolução do quadro clínico, a TC e a RM identificaram neoplasia quística da cabeça do pâncreas com ducto pancreático dilatado. A doente foi submetida a

pancreatoduodenectomia, que diagnosticou NMPI com displasia de alto grau e processo envolvente de pancreatite fibrosante. Nina Gahr et al¹¹, em 2006, descrevem uma doente de 67 anos com nódulos subcutâneos, dolorosos à palpação, com exsudado de coloração amarela, localizados às extremidades distais dos membros inferiores. O exame abdominal não mostrou alterações. A histologia revelou paniculite pancreática. A TC abdominal, a CPRM e a CPRE mostraram alterações do processo uncinado compatíveis com NMPI. A doente foi submetida a pancreatectomia parcial. Dao-hai Qian et al¹⁶, em 2011, descrevem um doente de 64 anos com perda de peso de 10Kg ao longo de um ano. A TC abdominal mostrou massa homogênea na cabeça do pâncreas compatível com NMPI. Submetido a pancreatoduodenectomia, a avaliação histopatológica da peça operatória confirmou o diagnóstico. Dois dias após a cirurgia, observaram-se lesões de eritema vermelho-acastanhado no membro inferior direito e cinco dias depois múltiplos nódulos inflamatórios subcutâneos em ambos os membros inferiores. Em alguns de maior dimensão observou-se necrose e um exsudado viscoso. Por complicações cirúrgicas foi reintervencionado quatro semanas depois. Tinha a cavidade pélvica preenchida por líquido viscoso acastanhado e a anatomia

patológica documentou necrose do tecido omental. Stephanie Menzies et al⁹, em 2016, descrevem uma doente de 61 anos com múltiplos nódulos eritematosos, dolorosos à palpação, localizados aos membros inferiores, cuja histologia revelou paniculite pancreática. Aos três meses de evolução do quadro dermatológico teve dor epigástrica súbita, tendo sido feito o diagnóstico de pancreatite aguda. Passado um ano, a imagiologia abdominal e a ecoendoscopia gástrica revelaram a presença NMPI dos ramos colaterais, observando-se paralelamente uma resolução espontânea da paniculite. Após um período de perda de follow-up não quantificado no relato clínico, instalou-se um quadro de icterícia obstrutiva não dolorosa, diagnosticando-se uma NMPI mista do ducto principal e ramos colaterais com transformação maligna. Em conclusão apresentamos um caso de NMPI, assintomática, em doente na sétima década de vida como nas publicações referidas. O diagnóstico imagiológico da neoplasia, como em duas dessas publicações, foi precedido de um quadro clínico de paniculite. As características clínicas e histopatológicas de natureza lobular sem vasculite da paniculite e a sua regressão após a excisão tumoral são elementos sugestivos da sua etiologia pancreática, podendo afirmar-se pela evolução

cronológica dos eventos clínicos que foi a manifestação inaugural da neoplasia.

Bibliografía

1. Lengfeld J.; Kneitz H.; Goebeler M.; Panniculitis due to pancreatic disease. *Journal of German Society of Dermatology*; 2015; 13: 807–809.
2. Wick M.; Panniculitis: A summary.; *Seminars in Diagnostic Pathology*; 2016.
3. Cascajo C.; Borghi S.; Weyers W.; Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. *The American Journal of dermatopathology*. 2000; 22:530–549.
4. Segura S.; Requena L.; Anatomy and Histology of Normal Subcutaneous Fat, Necrosis of Adipocytes, and Classification of the Panniculitides. *Dermatology Clinics*.; 2008; 26:419–424.
5. Requena L.; Panniculitis . Part II - Mostly lobular panniculitis.; *Journal of the American Academy of Dermatology*; 2001; 45:325–361.
6. Zundler S.; Erber R.; Agaimy A., et al.; Pancreatic panniculitis in a patient with pancreatic-type acinar cell carcinoma of the liver - case report and review of literature.; *BMC Cancer*; 2016; 16:1–14.
7. Monteagudo-Sánchez, B.; De Las Heras, C.; Ginarte-Val M.; Cartas al director: Panniculitis pancreática en un paciente con metástasis de carcinoma pancreático.; *Gastroenterology Hepatology*; 2005; 28:2003–2006.
8. Laureano A.; Mestre T.; Ricardo L. et al; Pancreatic panniculitis - A cutaneous manifestation of acute pancreatitis.; *Journal of Dermatological Case Reports*; 2014; 8:35–37.
9. Menzies, S.; McMenamin M., Barnes L.; Pancreatic panniculitis preceding acute pancreatitis and subsequent detection of an intraductal papillary mucinous neoplasm: A case report.; *Journal of the American Academy of Dermatology*.; 2016; 2:244–246.
10. Martin S.; Agarwal G.; Lynch G.; Subcutaneous fat necrosis as the presenting feature of a pancreatic carcinoma: the challenge of differentiating endocrine and acinar pancreatic neoplasms.; *Pancreas*. 2009; 38:219–222.
11. Gahr, N.; Technau K.; Ghanem N.; Intraductal papillary mucinous adenoma of the pancreas presenting with lobular panniculitis; *European Radiology*; 2006; 16:1397–1398.
12. García-Romero D.; Vanaclocha F.; Pancreatic Panniculitis. *Dermatologic Clinics*; 2008; 26:465–470
13. Sagi L.; Amichai B.; Barzilai A.; Pancreatic panniculitis and carcinoma of the pancreas. *Clinical and Experimental*

Dermatology; 2009; 34:205–207.

14. Dahl P.; Daniel S.; Cullimore K.;
Pancreatic panniculitis. *Journal of the
American Academy of Dermatology*;
1995; 33:413–417.

15. Zee, J.; Van Hillegersberg R.;
Toonstra J.; Subcutaneous nodules
pointing towards pancreatic disease:
Pancreatic panniculitis.; *Digestive
Surgery*.; 2004; 21:275–276.

16. Qian, D.; Bai-yong, S.; Zhan X.;
Liquefying panniculitis associated with
intraductal papillary mucinous
neoplasm.; *Journal of the Royal Society
of Medicine Short Reports*.; 2011:2011–
2014.